

5-Acetyl-3-benzyl-4-hydroxy-6-styryl-2-pyron (11b)

1,9 g (0,01 Mol) **10** und 5,5 g (0,01 Mol) **2b** werden wie voranstehend beschrieben 30 Min. auf 260° erhitzt und aufgearbeitet. Bräunliche Prismen aus Eisessig, Schmp. 230°. Ausb. 1,06 g (30 %).

IR: 1720 s (C=O); 1588/cm s (Aromat, C=C),

NMR in CDCl₃: 2,70 s (CH₃); 3,94 s (CH₂); 6,95 d, J = 16 Hz und 7,71 d, J = 16 Hz (zwei H trans-styryl); 7,23 s (5 arom. H), 7,42 d (5 arom. H). C₂₂H₁₈O₄ (346,35) Ber.: C 76,28 H 5,24; Gef.: C 76,10 H 5,82.

8-Acetyl-4-hydroxy-2,5H-pyrano[4,3-b]pyran-2,5-dion (13)

a) Aus Cinnamoylacetone und Malonylchlorid: Zu 2 g (0,0105 Mol) Cinnamoylacetone (**10**) in 25 ml absol. Benzol werden 1,4 g (0,0112 Mol) Malonylchlorid tropfenweise zugegeben. Dann erhitzt man 30 Min. unter Rückfluß (HCl-Entwicklung). Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Methanol angerieben. Ausb. 1,7 g (50 %). Aus Xylol orangegelbe Nadeln vom Schmp. 217–218°.

b) Aus Cinnamoylacetone und C₃O₂: Man läßt eine Lösung von 2 g (0,0105 Mol) Cinnamoylacetone (**10**) in 30 ml absol. Äther mit 2 g (0,03 Mol) C₃O₂ in Gegenwart katalytischer Menge konz. H₂SO₄ 15 Std. bei Raumtemp. reagieren. Es scheidet sich ein orangegelber Niederschlag ab, der aus Xylol umkristallisiert wird. Orangegelbe Nadeln vom Schmp. 217–218°. Ausb. 2 g (60 %).

IR: 1760 s, 1715 sh, 1695 s (C=O, Keton, Lacton); 1635 w, 1535/cm m (Aromat, C=C).

NMR in DMSO: 2,58 s (CH₃); 5,38 s (Olefin. H), 6,85 d, J = 16 Hz (ein H von trans-styryl); 7,1–7,63 m (5 arom. H und ein H von trans-styryl). C₁₈H₁₂O₆ (324,27) Ber.: C 66,66 H 3,73; Gef.: C 66,71 H 3,75.

Anschrift: Prof. Dr. E. Ziegler, A–8010 Graz (Österreich), Heinrichstraße 28.

[Ph 614]

Bernhard-Heinrich Engel und Otmar Wassermann

Über die Bedeutung der β -Hydroxy-Gruppe im Atropinmolekül für Wirksamkeit und Wirkungsdauer, 1.

Synthese von homologen Reihen neuartiger Atropinanaloge

Institut für Pharmakologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel.
(Eingegangen am 1. Juli 1975).

Die chemischen Eigenschaften der OH-Gruppe im Atropinmolekül sind für Affinität und Wirkungsdauer dieses Alkaloids von entscheidender Bedeutung. Elimination der OH-Gruppe bzw. Vereinfachung der Tropasäure bis zur Benzoesäure führen zur Wirkungsabnahme der entsprechenden Tropanderivate. Um die kritische Rolle der OH-Gruppe weiter zu charakterisieren, wurden höhere Homologe des Atropins, deren Benzyläther, chlorierte, ungesättigte und Nitril-Deriva-

te synthetisiert. Für die Affinität der neuen Atropin-Analoga bedeutet jede Änderung im Areal der OH-Gruppe einen Wirkungsverlust, die lange Wirkungsdauer des Atropins wird aber von den länger-kettigen Alkyl- und Benzoxyalkyl-Derivaten übertroffen.

On the Role of the β -Hydroxy Group of Atropine for Specificity and Duration of the Antimuscarinic Action, I: Synthesis of Homologous Series of new Atropine Analogues.

The chemical properties of the OH-group in the atropine molecule are of essential importance for the affinity of this alkaloid for muscarinic receptors and for its duration of action. Elimination of the OH-group or systematic simplification of the tropic acid to benzoic acid decrease the biological activity of the resulting tropane derivatives. The critical role of the OH-group as a "third binding site" was further analyzed, synthesizing and testing higher homologous derivatives of atropine, their benzyl ethers, chlorinated, unsaturated and cyano derivatives. Any alteration in the area of the OH-group of atropine is answered by a decrease of affinity. The long duration of action of atropine, however, can even be surpassed if the HO-H₂C-group is replaced by longer alkyl or benzoxyalkyl chains.

Unter den Acetylcholin-Antagonisten zeichnet sich Atropin durch eine hohe Affinität zum muskarinartigen Acetylcholin-Rezeptor und durch eine auffällig lange Wirkungs-dauer aus. Beide pharmakologischen Parameter sind gegen strukturelle Änderungen im Atropinmolekül sehr empfindlich, wobei die Stellung der β -Hydroxy-Gruppe der Tropasäure besonders kritisch ist¹⁾²⁾³⁾. Wenn der Abstand zwischen dieser Hydroxy-gruppe und der Carbonylgruppe verkürzt wird (Homatropin) oder die OH-Gruppe durch CH₃ oder H ersetzt wird, so nehmen Affinität und Wirkungs-dauer ab²⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾. Räumliche Anordnung und chemische Eigenschaften dieser OH-Gruppe scheinen daher für die Bindung des Atropin-Moleküls an den muskarinartigen Rezeptor von entscheidender Bedeutung zu sein.

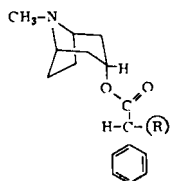
Ungeklärt ist bisher, wie eine Kettenverlängerung, d. h. eine Vergrößerung des -OH...O=C-Abstandes im Tropasäureteil bzw. wie der Ersatz der OH-Gruppe in derartigen Derivaten durch andere Substituenten die pharmakologische Wirkung der resultierenden Atropin-Analoga beeinflussen. Um einen näheren Einblick in die Art der Bindungskräfte zwischen der β -Hydroxygruppe und dem (hypothetischen) komplementären Teil des Rezeptorareals zu gewinnen, untersuchten wir folgende Fragen:

Wie ändern sich Affinität zum muskarinartigen Rezeptor und Haftfestigkeit an dieser biologischen Struktur, wenn durch Kettenverlängerung die OH-Gruppe der Tropasäure weiter von der Estergruppe entfernt wird, die OH-Gruppe durch einen voluminösen Rest maskiert wird und die Elektronendichte am Ende der Seitenkette

- 1 A.R. Cushny, J. Pharmacol. Exp. Ther. 29, 5 (1926).
- 2 J.-A. Bosse und O. Wassermann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 259, 34 (1967).
- 3 A. Ziegler, Habilitationsschrift Kiel 1972
- 4 F.L. Pyman, J. Chem. Soc. 111, 1103 (1917).
- 5 D.P.D. Graham und J.A. Gunn, J. Pharm. Pharmacol. 17, 88 (1944).
- 6 L. György, M. Doda und K. Nador, Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 26, 369 (1965).

Tabelle 1: Dipolmomente *D* einiger polarer Gruppen bei homologen Reihen ¹²⁾.

Substanz	D
CH ₃ -OH	1,70
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -OH	1,66
CH ₃ -CH=CH ₂	0,36
CH ₃ -CH ₂ -CH=CH ₂	0,34
CH ₃ -Cl	1,87
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -Cl	2,05
CH ₃ -CH ₂ -CN	4,02
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CN	4,07

Tabelle 2: Synthetisierte Tropylester

Verb.-Nr.	R	Chemischer Name
1	H	Phenylessigsäuretropylester ⁷⁾
2	CH ₃	2-Phenylpropionsäuretropylester ²⁾
3	CH ₂ CH ₃	2-Phenylbuttersäuretropylester
4	CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Phenylvaleriansäuretropylester
5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Phenylcapronsäuretropylester
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Phenylheptansäuretropylester
7	CH ₂ -Cl	3-Chlor-2-phenylpropionsäuretropylester
8	CH ₂ CH ₂ -Cl	4-Chlor-2-phenylbuttersäuretropylester
9	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -Cl	5-Chlor-2-phenylvaleriansäuretropylester
10	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -Cl	6-Chlor-2-phenylcapronsäuretropylester
11	CH ₂ CH ₂ -OH	4-Hydroxy-2-phenylbuttersäuretropylester
12	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	5-Hydroxy-2-phenylvaleriansäuretropylester
13	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	6-Hydroxy-2-phenylcapronsäuretropylester
14	CH ₂ -CH=CH ₂	2-Phenyl-4-pentensäuretropylester
15	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2-Phenyl-5-hexensäuretropylester
16	CH ₂ CH ₂ -CN	4-Cyano-2-phenylbuttersäuretropylester
17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CN	5-Cyano-2-phenylvaleriansäuretropylester
18	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -C ₆ H ₅	4-Benzoxo-2-phenylbuttersäuretropylester
19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -C ₆ H ₅	5-Benzoxo-2-phenylvaleriansäuretropylester
20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -C ₆ H ₅	6-Benzoxo-2-phenylcapronsäuretropylester

durch Substitution mit Gruppen unterschiedlicher Dipolmomente (s. Tab. 1) modifiziert wird.

Außerdem wurden von den aufgeführten Derivaten Homologe mit steigender Kettenlänge synthetisiert, um mit diesen Derivaten das Rezeptorareal „abzutasten“. Die synthetisierten Atropin-Derivate sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Zur Darstellung der Tropasäure-Derivate wurden folgende Verfahren angewandt: Alkylierung von Benzylcyanid. Benzylcyanid wurde in einer Na/Toluol-Suspension mit dem entsprechenden Alkylhalogenid alkyliert, das entstandene Nitril wurde mit 30proz. NaOH unter Zusatz von Äthanol zur Säure verseift.

Alkylierung von Phenylelessigsäuremethyl- oder äthylester. Die Phenylelessigsäureester wurden in flüssigem Ammoniak mit Natriumamid und Alkylhalogenid (Bromide oder Jodide) umgesetzt. Durch Verseifen der entstandenen Produkte wurden die Säuren erhalten.

Die gewünschten Tropylester erhielten wir nach folgenden Methoden (Verbindungen 4, 5, 14 und 15):

Überführung der Säuren in Säurechloride mit Thionylchlorid.

Die anschließende Veresterung mit Tropanol läßt sich in organischen Lösungsmitteln nur bedingt durchführen. Als einziges brauchbares Solvens erwies sich Dichlormethan. Die Ausbeute wird durch einen 60–100proz. Überschuß des Säurechlorids verbessert.

Umsetzung von Phenylelessigsäuretropylester in flüssigem Ammoniak mit Natriumamid und Alkylhalogeniden (Bromide oder Jodide), Verbindungen 6, 10, 16–20. Diese Methode erwies sich als allgemein anwendbares Verfahren zur Darstellung von α -substituierten Phenylelessigsäure-tropylester-Derivaten.

Die pharmakologischen Eigenschaften (z. B. Affinität zum muskarinartigen Acetylcholin-Rezeptor und Haftfestigkeit an dieser spezifischen Bindungsstelle) der neuen Atropin-Derivate wurden an isolierter Vorhofmuskulatur (Meerschweinchen) untersucht. Die hohe Affinität des Atropins (pA_2 -Wert = 9,25) wird von keinem der neuen Analogen erreicht, d. h. jede strukturelle Änderung in dem Areal $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{HO}}{\text{C}}}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ der



Tropasäure wird mit einer Abnahme der antagonistischen Wirksamkeit beantwortet. Die ohnehin schon bemerkenswert lange Wirkungsdauer des Atropins (d. h. die Haftfestigkeit am Rezeptorareal) kann noch beträchtlich gesteigert werden, wenn die $\text{HO}-\text{H}_2\text{C}$ -Gruppe der Tropasäure durch längere Alkyl- bzw. Benzoxylalkylreste ersetzt wird.

Eine ausführliche Beschreibung der pharmakologischen Experimente erscheint in Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. – Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft in großzügiger Weise unterstützt (Wa 287/1 und Wa 287/5).

Beschreibung der Versuche

Die Aufarbeitung erfolgte durch Isolieren der Basen mit Äther und Fällern mit ätherischer HCl. Die Verbindungen wurden aus Aceton, Aceton/Äther, Chloroform/Äther oder Methanol/Äther umkristallisiert. Die Schmelzpunkte wurden in der Apparatur nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt, sie sind nicht korrigiert.

IR-Spektren^{*)}: Perkin-Elmer-Infrarotspektrometer 237 (KBr-Presslinge), NMR-Spektren^{*)}: Varian-A-60A-Spektrometer. Lösungsmittel CDCl_3 und CD_3OD , innerer Standard TMS. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach. DC: selbstbeschichtete Kieselgel-G-Platten (Schichtdicke 0,2 mm), Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 85:15; $\text{CHCl}_3/\text{Diäthylamin}$ 90:10; Butanol/Eisessig/ H_2O 40:20:50. Detektion: Joddampf und Dragendorffs Reagens.

Phenyllessigsäure-tropylester HCl (1)

Nach Jowett u. Pyman⁷⁾ wurden äquimolare Mengen Phenylacetylchlorid und Tropanol · HCl unter Feuchtigkeitsausschluss 90 min bei 80° umgesetzt und 1 als Hydrochlorid isoliert. Ausbeute 60 % d. Th., Schmp.: 192–194° (Aceton) Lit.⁷⁾: 107–108° als Sulfat.

IR: 1720 cm^{-1} (C=O). NMR (CDCl_3): δ = 2,73 (d, 3H, N-CH₃, C-9); 3,60–3,83 (m, 2H, -CH-, C-1 u. C-5); 5,10 (m, 1H, -CH-, C₃); 7,32 (s, 5H, arom. Protonen).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$ (295,8) Ber.: C 64.96 H 7.49 N 4.73; Gef.: C 65.04 H 7.49 N 4.94.

Phenylbuttersäure-tropylester · HCl (3)

0,2 Mol 2-Phenylbuttersäurechlorid wurden mit 0,1 Mol Tropanol in 200 ml CH_2Cl_2 12 Std. unter Rückfluß gekocht, Aufarbeitung wie 1. Ausbeute 80 % d. Th., Schmp.: 188–189° (Aceton/Äther).

IR: 1730 cm^{-1} (C=O). NMR (CDCl_3): δ = 0,87 (t, 3H, -CH₃, γ -C-Atom), 2,67 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,37 (t, 1H, -CH-, α -C-Atom), 3,63 (m, 2H, -CH-, C-1 und C-5), 5,00 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,17 (s, 5H, arom. Protonen).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$ (323,7) Ber.: C 66.76 H 8.09 N 4.33; Gef.: C 67.05 H 8.33 N 4.34.

Synthese der Verbindungen 4, 5, 14 und 15.

a) Darstellung der Säuren:

2-Phenylvaleriansäure: Abweichend von ⁸⁾ wurden 6,9 g Na unter Zusatz von 0,5 g Eisen(III)-nitrat in 500 ml flüssigem Ammoniak zu NaNH_2 umgesetzt. Nach Verschwinden der blauen Farbe wurden 49,3 g (0,3 Mol) Phenyllessigsäureäthylester zugetropft. Nach 10 min wurden der Suspension 51 g (0,3 Mol) 1-Jodpropan zugesetzt und anschließend das Ammoniak verdampft. Der Rückstand wurde in Eiswasser aufgenommen, mit Äther extrahiert und i. Hochvak. (HV) destilliert.

2-Phenylvaleriansäureäthylester: Ausbeute 64 % d. Th., Sdp. _{0,5} 103–105°. Aus dem Ester wurde die Säure in üblicher Weise dargestellt, Ausbeute 70 % d. Th., Schmp. 52°, Sdp. _{0,2} 114–116°.

2-Phenylcapronsäure: 11,5 g Na wurden in 500 ml Toluol suspendiert, nach dem Erkalten ein Gemisch aus 0,5 Mol Benzylcyanid und 0,5 Mol 1-Chlor-n-butan unter Kühlen und Rühren zugetropft. Nach 10 min wurde auf Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert, getrocknet und nach Entfernen

* Die Spektren wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. G. Blaschke, Pharmazeutisches Institut Bonn, im Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel aufgenommen.

7 H.A.D. Jowett und F.L. Pyman, J. Chem. Soc. 95, 1020 (1909).

8 V. Ettel und J. Hebký, Collect. Czech. Chem. Commun. 15, 367 (1950).

des Lösungsmittels im HV fraktioniert. 2-Phenylcapronsäurenitril: Ausbeute 31 % d. Th., Sdp. $_{0,4}$ 93–95°. Das Nitril wurde in üblicher Weise verseift und die Säure im HV destilliert. Ausbeute 78 % d. Th., Sdp. $_{0,3}$ 120–122°.

2-Phenyl-4-pentensäure: Die in der Literatur ⁹⁾ angegebene Synthese wurde modifiziert. Der Äthylester wurde analog dem 2-Phenylvaleriansäureäthylester verseift, die Säure im HV fraktioniert. Ausbeute 76 % d. Th., Sdp. $_{0,3}$ 108° (Lit. ⁹⁾ Sdp. $_{12}$ 130–135°).

2-Phenyl-5-hexensäure: Äquimolare Mengen Phenylelessig säuremethylester und 1-Brombuten-3 wurden analog dem bei 2-Phenylvaleriansäureäthylester beschriebenen Verfahren umgesetzt. 2-Phenyl-5-hexensäuremethylester: Ausbeute 67 % d. Th., Sdp. $_{0,3}$ 84–86°. Der Ester wurde wie bei 2-Phenylvaleriansäure beschrieben verseift und die Säure im HV destilliert. Ausbeute: 77 % d. Th., Sdp. $_{0,15}$ 131°.

b) Veresterung mit Tropanol:

Die Säuren wurden mit einem Überschuß an Thionylchlorid in die Säurechloride überführt und 1,5–2 Mol ohne weitere Reinigung mit 1 Mol Tropanol in absol. CH_2Cl_2 12 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden die Esterbasen mit 2N Na_2CO_3 freigesetzt und aus absol. Äther mit ätherischer HCl ausgefällt. Umkristallisation aus Aceton, Aceton/Äther oder CHCl_3 /Äther.

2-Phenylvaleriansäuretropylester · HCl (4)

Weisse Kristalle, Schmp. 177–178° (Aceton/Äther), Ausbeute 49 % d. Th., IR: 1730 cm^{-1} (C=O). NMR (CDCl_3): $\delta = 0,87$ (t, 3H, $-\text{CH}_3$, δ -C-Atom), 2,67 (d, 3H, N- CH_3 , C-9), 3,45 (t, 1H, $-\text{CH}-$, α -C-Atom), 3,57 (m, 2H, $-\text{CH}-$, C-1 und C-5), 4,98 (m 1H, $-\text{CH}-$, C-3), 7,15 (s, 5H, arom. Protonen). $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2$ (337.9) Ber.: C 67.54 H 8.35 N 4.51; Gef.: C 67.33 H 8.48 N 4.32.

2-Phenylcapronsäuretropylester · HCl (5)

Weisse Kristalle, Schmp. 176–178° (Aceton/Äther), Ausbeute 40 % d. Th. IR: 1730 cm^{-1} (C=O). NMR (CDCl_3): $\delta = 0,87$ (t, 3H, $-\text{CH}_3$, ϵ -C-Atom), 2,67 (d, 3H, N- CH_3 , C-9), 3,43 (t, 1H, $-\text{CH}-$, α -C-Atom), 3,55 (m, 2H, $-\text{CH}-$, C-1 und C-5), 5,00 (m, 1H, $-\text{CH}-$, C-3); 7,17 (s, 5H, arom. Protonen). $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$ (351.9). Ber.: C 68.26 H 8.59 N 3.98; Gef.: C 68.45 H 8.46 N 4.04.

2-Phenyl-4-pentensäuretropylester · HCl (14)

Weisse Kristalle, Schmp. 177–178° (Aceton/Äther), Ausbeute 43 % d. Th. IR: 1730 cm^{-1} (C=O); 1640 cm^{-1} ($-\text{CH}=\text{CH}_2$). NMR (CDCl_3): $\delta = 2,67$ (d, 3H, N- CH_3 , C-9), 3,55 (t, 1H, $-\text{CH}-$, α -C-Atom), 3,62 (m, 2H, $-\text{CH}-$, C-1 und C-5), 4,77–6,00 (m, 4H $-\text{CH}-$, C-3, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,17 (s, 5H, arom. Protonen). $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$ (335.9). Ber.: C 67.95 H 7.80 N 4.17; Gef.: C 67.80 H 7.84 N 4.35.

2-Phenyl-5-hexensäuretropylester · HCl (15)

Weisse Kristalle, Schmp. 165–166° (Aceton/Äther), Ausbeute 41 % d. Th. IR: 1725 cm^{-1} (C=O); 1640 cm^{-1} ($-\text{CH}=\text{CH}_2$). NMR (CDCl_3): $\delta = 2,68$ (d, 3H, N- CH_3 , C-9),

3,50 (t, 1H, -CH-, α -C-Atom), 3,63 (m, 2H, -CH-, C-1 und C-5), 4,83 (m, 11H, -CH-, C-3), 5,00–5,83 (m, 3H, -CH=CH₂), 7,23 (s, 5H, arom. Protonen).

C₂₀H₂₈ClNO₂ (349,9). Ber.: C 68.65 H 8.07 N 4.00; Gef.: C 68.37 H 8.14 N 4.10.

Die Verbindungen 6, 10, 16 bis 20 wurden auf folgendem Wege dargestellt:

Nach dem bei 2-Phenylvaleriansäureäthylester beschriebenen Verfahren wurden äquimolare Mengen Na, Phenylelessigsäuretripylester und des entsprechenden Halogenids (1-Brom-n-pentan, 1-Brom-4-chlorbutan, γ -Jodpropionitril, δ -Jodbutyronitril, β -Jodäthylbenzyläther, γ -Jodpropylbenzyläther, δ -Jodbutylbenzyläther) umgesetzt und aufgearbeitet. Bei Substanz 20 erwies sich das Hydrogensulfat als weniger hygroskopisch.

2-Phenylheptansäuretripylester · HCl (6)

Weisse Kristalle, Schmp. 165–167° (Aceton), Ausbeute 57 % d. Th.

IR: 1730 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (t, 3H, -CH₃, ϵ -C-Atom), 2,73 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,52 (t, 1H, -CH-, α -C-Atom), 3,63 (m, 2H, -CH-, C-1 und C-5), 5,10 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,30 (s, 5H, arom. Protonen).

C₂₁H₃₂ClNO₂ (365,9). Ber.: C 68.93 H 8.81 N 3.83; Gef.: C 69.05 H 8.90 N 3.89.

6-Chlor-2-phenylcapronsäuretripylester · HCl (10)

Weisse Kristalle, Schmp. 156–158° (Aceton/Äther), Ausbeute 45 % d. Th.

IR: 1720 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,73 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,35–3,83 (m, 5H, -CH₂-, ϵ -C-Atom; -CH-, α -C-Atom, C-1 und C-5), 5,10 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,30 (s, 5H, arom. Protonen).

C₂₀H₂₉Cl₂NO₂ (386,4). Ber.: C 62.17 H 7.57 N 3.63 Cl 18.35; Gef.: C 62.13 H 7.39 N 3.89 Cl 17.88.

4-Cyano-2-phenylbuttersäuretripylester · HCl (16)

Weisse Kristalle, Schmp. 154–156° (Aceton/Äther), Ausbeute 40 % d. Th.

IR: 1730 cm⁻¹ (C=O); 2240 cm⁻¹ (CN). NMR (CDCl₃): δ = 2,33 (t, 2H, -CH₂-, γ -C-Atom), 2,70 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,42–3,92 (m, 3H, -CH-, α -C-Atom, C-1 und C-5), 5,15 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,37 (s, 5H, arom. Protonen).

C₁₉H₂₅ClN₂O₂ (348,9). Ber.: C 65.41 H 7.22 N 8.03; Gef.: C 65.46 H 7.18 N 8.05.

5-Cyano-2-phenylvaleriansäuretripylester · HCl (17)

Weisse Kristalle, Schmp. 176–177° (Aceton/Äther), Ausbeute 59 % d. Th.

IR: 1740 cm⁻¹; 2240 cm⁻¹ (CN). NMR (CDCl₃): δ = 2,35 (t, 2H, -CH₂-, δ -C-Atom), 2,68 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,55 (t, 1H, -CH-, α -C-Atom), 3,67 (m, 2H, -CH-, C-1 und C-5), 5,08 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,33 (s, 5H, arom. Protonen).

C₂₀H₂₇ClN₂O₂ (362,9). Ber.: C 66.20 H 7.50 N 7.72; Gef.: C 66.35 H 7.65 N 7.79.

4-Benzoxo-2-phenylbuttersäuretripylester · HCl (18)

Weisse Kristalle, Schmp. 140–142° (Aceton/Äther), Ausbeute: 56 % d. Th.

IR: 1720 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,70 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,33–3,92 (m, 5H, -CH₂-, γ -C-Atom, und -CH-, α -C-Atom, C-1, C-5), 4,43 (s, 2H, -CH₂- des Benzylrestes), 5,02 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,30 (d, 10H, arom. Protonen).

C₂₅H₃₂ClNO₃ (430,0). Ber.: C 69.83 H 7.50 N 3.26; Gef.: C 70.12 H 7.42 N 3.43.

5-Benzoxo-2-phenylvaleriansäuretropylester · HCl (19)

Weisse Kristalle, Schmp. 132–134° (Aceton), Ausbeute 47 % d. Th.

IR: 1725 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,68 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,33–3,83 (m, 5H, -CH₂-, δ-C-Atom, -CH-, α-C-Atom, C-1, C-5), 4,47 (s, -CH₂- des Benzylrestes), 5,08 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,33 (d, 10H, arom. Protonen).

C₂₆H₃₄ClNO₃ (444,0). Ber.: C 70.33 H 7.72 N 3.16; Gef.: C 70.09 H 7.77 N 3.36.

6-Benzoxo-2-phenylcapronsäuretropylester · H₂SO₄ (20)

Weisse Kristalle, Schmp. 142–144° (CHCl₃/Aceton), Ausbeute 52 % d. Th.

IR: 1720 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,77 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,27–3,89 (m, 5H, -CH₂-, ε-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 u. C-5), 4,45 (s, 2H, -CH₂- des Benzylrestes), 5,00 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,32 (d, 10H, arom. Protonen).

C₂₇H₃₇NO₇S (519,6). Ber.: C 62.42 H 7.18 N 2.70; Gef.: C 62.29 H 7.19 N 2.74.

Die *Hydroxyderivate* 11, 12 und 13 wurden aus den entsprechenden Benzylätherderivaten durch Hydrierung der Hydrochloride bzw. des Hydrogensulfats mit Pd/Aktivkohle (10 %) in Äthanol hergestellt.

4-Hydroxy-2-phenylbuttersäuretropylester · HCl (11)

Weisse Kristalle, Schmp. 184–185° (CHCl₃/Äther), Ausbeute 90 % d. Th.

IR: 1720 cm⁻¹ (C=O); 3340 cm⁻¹ (-OH). NMR (CD₃OD): δ = 2,65 (s, 3H, N-CH₃, C-9), 3,45–3,83 (m, 5H, -CH₂-, γ-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 und C-5), 5,10 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,32 (s, 5H, arom. Protonen).

C₁₈H₂₆ClNO₃ (339,9). Ber.: C 63,61 H 7.71 N 4.12; Gef.: C 63.49 H 7.74 N 4.24.

5-Hydroxy-2-phenylvaleriansäuretropylester · HCl (12)

Weisse Kristalle, Schmp. 142–144° (CHCl₃/Äther), Ausbeute 94 % d. Th.

IR: 1720 cm⁻¹ (C=O); 3380 cm⁻¹ (-OH). NMR (CDCl₃): δ = 2,70 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,62 (m, 5H, -CH₂-, δ-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 und C-5), 5,08 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,33 (s, 5H, arom. Protonen).

C₁₉H₂₈ClNO₃ (353,9). Ber.: C 64.49 H 7.98 N 3.96; Gef.: C 64.38 H 7.74 N 4.02.

6-Hydroxy-2-phenylcapronsäuretropylester · HCl (13)

Weisse Kristalle, Schmp. 134–136° (Aceton/Äther), Ausbeute 74 % d. Th.

IR: 1720 cm⁻¹ (C=O); 3380 cm⁻¹ (-OH). NMR (CDCl₃): δ = 2,70 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,33–3,83 (m, 5H, -CH₂-, ε-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 und C-5), 5,07 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,30 (s, 5H, arom. Protonen).

C₂₀H₃₀ClNO₃ (367,9). Ber.: C 65.29 H 8.22 N 3.81; Gef.: C 65.41 H 8.33 N 3.84.

Die *Chlorderivate* 7, 8 und 9 wurden aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen 11, 12 und 13 nach folgender Methode dargestellt:

Das Hydrochlorid der Hydroxyverbindung wurde im Thionylchloridüberschuss bei 60° unter Rückfluss erwärmt, bis im DC (CHCl₃/Diäthylamin 90 : 10) kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen war. Nach Entfernen des SO₂Cl₂ wurde aus MeOH/Äther umkristallisiert.

3-Chlor-2-phenylpropionsäuretropylester · HCl (7)

Weisse Kristalle, Schmp. 178° (MeOH/Äther), Schmp. ¹⁰⁾ 167–170°, Schmp. ¹¹⁾ 180°. Ausbeute 63 % d. Th.,

IR: 1730 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,75 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,53–4,28 (m, 5H, -CH₂-, β-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 u. C-5), 5,17 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,35 (s, 5H, arom. Protonen). C₁₇H₂₃Cl₂NO₂ (344,3). Ber.: C 59.31 H 6.73 N 4.01 Cl 20.60; Gef.: C 59.45 H 6.76 N 4.10 Cl 20.52.

4-Chlor-2-phenylbuttersäuretropylester · HCl (8)

Weisse Kristalle, Schmp. 164–165° (CHCl₃/Äther), Ausbeute 57 % d. Th.

IR: 1725 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,72 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,25–4,00 (m, 5H, -CH₂-, γ-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 u. C-5), 5,08 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,30 (s, 5H, arom. Protonen). C₁₈H₂₅Cl₂NO₂ (358,3). Ber.: C 60.34 H 7.03 N 3.91 Cl 19.79; Gef.: C 60.60 H 6.87 N 3.96 Cl 19.73.

5-Chlor-2-phenylvaleriansäuretropylester · HCl (9)

Weisse Kristalle, Schmp. 182–183° (CHCl₃/Äther), Ausbeute 64 % d. Th.

IR: 1725 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,71 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,40–3,83 (m, 5H, -CH₂-, δ-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 u. C-5), 5,08 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,30 (s, 5H, arom. Protonen). C₁₉H₂₇Cl₂NO₂ (372,3). Ber.: C 61.29 H 7.31 N 3.76 Cl 19.04; Gef.: C 61.30 H 7.31 N 3.99 Cl 19.25.

10 R. Wolfenstein und L. Mamlock, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41**, 723 (1908).

11 U. Amschler, Arch. Pharm. (Weinheim) **306**, 943 (1973).

12 Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press Cleveland, Ohio, 1970/1971.

Anschrift: Prof. Dr. O. Wassermann, D-23 Kiel, Hospitalstrasse 4–6.

[Ph 615]

Hans Möhrle* und Christian-Michael Seidel

Eine neue Synthese für Arborin und strukturanaloge 4(1H)-Chinazolinone, 2. Mitt.

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 2. Juli 1975).

Acylaminale vom Typ in 2-Stellung substituierter 2,3-Dihydro-1-methyl-4(1H)-chinazolinone wurden durch Quecksilber(II)-AeDTA in die Titelverbindungen übergeführt.

A New Synthesis for Arborine and 4(1H)-Quinazolinones with Analogous Structures, 2.

Acylaminale like 2,3-dihydro-1-methyl-4(1H)-quinazolinones, substituted in 2-position, were dehydrogenated to the title compounds with mercuric EDTA.

*) Herrn Professor Dr. L. Birkofer zur Vollendung des 65. Lebensjahres gewidmet.